Aus der Medizinischen Klinik der Universität Marburg.
(Direktor: Prof. Dr. Schwenkenbecher)

Die Beziehungen des Kreatin-Kreatininstoffwechsels beim gesunden Menschen zu Ernährung und Körperarbeit.

*

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors in der Zahnheilkunde

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Wilhelm Roßbach
Zahnarzt aus Hersfeld.

Marburg 1930.

Druck von Ludwig Funks Buchdruckerei in Hersfeld.

Dekan: Prof. Dr. Freudenberg.
Referent: Prof. Dr. Schwenkenbecher.
Angenommen: 15. 5. 1930.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Es ist schon vielfach im Experiment versucht worden, die Abhängigkeit der Kreatin-Kreatininausscheidung mit dem Harn von Ernährungs- und Muskelarbeit zu prüfen. Soweit hierüber in der Literatur bemerkenswerte Untersuchungsergebnisse vorliegen, möchte ich dieselben im folgenden erörtern.

Seit den grundlegenden Untersuchungen Folins wissen wir, daß wir im großen und ganzen zwei Arten des Stickstoffstoffwechsels unterscheiden können. Einmal kennen wir einen Stoffwechsel des Organeiweißes, d. h. einen Stoffwechsel, der ausschließlich zur Ernährung der lebenden Zellen dient, durch den lebendes Gewebe in totes Eiweiß zerfällt und totes Nahrungseiweiß wieder zu lebendem Gewebe aufgebaut wird. Dieser Gewebsstoffwechsel, der von Folin als endogener bezeichnet wird, führt unter anderen Endprodukten auch zum Kreatinin. Daneben kennen wir noch einen exogenen Stickstoffstoffwechsel, der im wesentlichen abhängig ist von der Menge des mit der Nahrung zugeführten Eiweißes, und dessen hauptsächlichstes Endprodukt Harnstoff ist. Besonders die Frage, ob das im Harn ausgeschiedene Kreatinin endogenen oder exogenen Ursprungs ist, hat zu den verschiedensten Versuchen geführt, die nicht immer einheitliche Ergebnisse gezeitigt haben. Für ihre Beantwortung ist, wie allgemein angenommen, die während der Versuchszeit zugeführte Nahrung von wesentlicher Bedeutung, weil kreatinhaltige Nahrungsmittel zu einer vermehrten Ausscheidung von Harnkreatinin führen. Als solche kommen in erster Linie Fleisch und Fleischbrühe in Betracht, während der Kreatingehalt der anderen Lebensmittel ein derart geringer ist, daß er praktisch bei den Versuchen außer acht gelassen werden kann. Folin stellte Versuche mit kreatinfreier, d. h. fleischfreier Kost an und fand, daß dabei die Menge des Harnkreatinins durch die Art und Menge der Nahrung nicht beeinflußt wurde. Dabei war auch die Menge des zugeführten Eiweißes ohne Bedeutung, was daraus ersichtlich war, daß im Eiweißminimum die Kreatininausscheidung im Harn gerade so groß war wie bei reichlicher Eiweißzufuhr. Aus diesen Beobachtungen zog Folin den

Schluß, daß das Harnkreatinin endogenen Ursprungs ist. Bei fleischfreier Kost ist die Kreatininausscheidung eine konstante Größe, die aber bei den einzelnen Individuen recht verschieden hoch sein kann. Diese individuelle Verschiedenheit brachte Folin zunächst mit dem Körpergewicht in Verbindung, konnte jedoch später feststellen, daß Körpergewicht und Kreatininausscheidung einander nicht entsprechen, daß vielmehr bei mageren Individuen die Menge des Harnkreatinins pro Kilogramm Körpergewicht größer ist als bei fetten Personen, und folgerte daraus, daß die Höhe der Kreatininausscheidung von der Größe der aktiven Protoplasmamasse abhänge. Daß Fleischzufuhr eine Steigerung von Harnkreatinin herbeiführt, fanden auch Lieben und Lászlo im Tierversuch, indem sie größere Mengen gekochten Fleisches an Hunde verfütterten. Shaffer, der sich ebenfalls mit dieser Frage beschäftigte, hat dann als erster darauf hingewiesen, daß für die individuell verschiedene Kreatininausscheidung die Ausbildung der Muskulatur maßgebend sei.

Damit sprach Shaffer aus, daß die Kreatininausscheidung im Harn in ihrer Höhe nicht von dem gesamten endogenen Stoffwechsel bestimmt wird, sondern daß sie mit Vorgängen in Verbindung steht, die in der Hauptsache in der Muskulatur ablaufen. Diese Anschauung hat Bürger durch seine Untersuchungen bestätigt, indem er vergleichende Körpermessungen und Kreatininbestimmungen ausführte. Auch er kommt zu dem Ergebnis, daß ein hoher Kreatininkoeffizient beim Fehlen von muskelstoffwechselstörenden Einflüssen stets mit einer kräftigen, ein niedriger mit einer schlechten Entwicklung der Muskulatur zusammenfällt. Dieser Zusammenhang zwischen Kreatininausscheidung im Harn und Körpermuskulatur ließ es angebracht erscheinen, Untersuchungen darüber anzustellen, ob die Muskeltätigkeit einen Einfluß auf die Menge des Harnkreatinins ausübe. Diese Beziehungen sind von zahlreichen Autoren geprüft worden, jedoch weichen die Ergebnisse zum Teil voneinander ab. van Hoogenhuyze und Verploegh sowie Shaffer fanden, daß die Kreatininausscheidung bei einem regulär ernährten Menschen durch willkürliche Muskeltätigkeit nicht einwandfrei vermehrt wird. Dagegen stellte Schulz, der in zweistündigen Perioden untersuchte, fest, daß während der Arbeit eine Steigerung der Kreatininausscheidung eintrat. Im Zustand der Ruhe konnte er eine Verminderung des Harnkreatinins feststellen, die die Steigerung der Arbeitsperiode kompensierte, zum

Teil sogar darüber hinausging, sodaß der Tagesdurchschnitt an ausgeschiedenem Kreatinin nicht erreicht wurde. Noch unentschieden ist die Frage, ob diese rasch verlaufende Veränderung der Kreatininausscheidung die Folge der bei vermehrter Muskeltätigkeit erhöhten Bildung von Kreatinin ist, oder ob das bereits vorhandene Kreatinin durch die erhöhte Blutzirkulation in größeren Quantitäten ausgeschwemmt wird. Auch bei gesteigertem Muskeltonus hat man die Ausscheidung von Kreatinin untersucht, dabei fanden Pekelharing und Harking eine Vermehrung im Harn. Besonders bei der sog. Enthirnungsstarre und bei Tetanuserkrankungen traten diese Erscheinungen zutage. Einwandfreie und eindeutige Untersuchungen über den Einfluß des Schlafes oder von Körperruhe auf die Kreatininausscheidung mit dem Harn existieren noch nicht, wenn auch van Hoogenhuyze und Verploegh mitteilen, daß im Schlafe, in dem der Muskeltonus stark vermindert ist, weniger Kreatinin ausgeschieden wird. Diese Beobachtungen machte auch Shaffer, der in der Nachturinmenge weniger Kreatinin fand als in der Tagesportion. Auch bei bettlägerigen Personen fand er dieselbe Erscheinung. Diese Untersuchungsergebnisse sind jedoch wiederholt in Frage gezogen worden, da die gefundenen Differenzen sehr gering waren und teilweise in den Bereich der Fehlergrenze fielen. Daraus ergab sich ohne weiteres die Notwendigkeit, mit einer zuverlässigen Untersuchungstechnik diese besonderen Einflüsse auf den Kreatin-Kreatininstoffwechsel zu erforschen und vor allem den physiologischerweise auftretenden Wechsel zwischen Ruhe und Bewegung, Schlaf und Körperarbeit in seinen Beziehungen zum Kreatin-Kreatininstoffwechsel zu studieren, ferner die Abhängigkeit von der Kreatinzufuhr mit der Nahrung zu prüfen.

Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Ernährung und Kreatininausscheidung.

Wenn bisher auch als feststehende Tatsache galt, daß die Ernährung ohne Einfluß auf die Kreatininausscheidung sei, sofern nur kreatinhaltige Nahrungsmittel, also in der Hauptsache Fleisch und Fleischbrühe, fortgelassen werden, daß jedoch das Fleisch infolge seines Gehaltes an Fleischkreatin die Kreatin-Kreatininausscheidung steigere, so waren uns auf Grund von Voruntersuchungen doch gewisse

Zweifel an dieser als feststehend angenommenen Tatsache gekommen, woraus sich naturgemäß die Forderung ergab, diesen Fragen in neuen Untersuchungen nachzugehen. Um diese Untersuchungen auf eine feste Basis zu stellen, wurde der Selbstversuch gewählt, denn nur auf diesem Wege ist es möglich, zu einwandfreien Resultaten zu gelangen. Diese hängen zunächst allein ab von der Zuverlässigkeit der Versuchspersonen, mit der diese die ihnen gestellte Aufgabe erfüllen. Diese Anforderungen waren für die anzustellenden Untersuchungen sehr mannigfaltige, da es nicht allein galt, die tägliche Urinmenge zu sammeln, sondern auch je nach dem Zweck, dem die Untersuchungen dienen sollten, sie z. B. in Tag- und Nachtportionen, Ausscheidung nach körperlicher Anstrengung usw. aufs genaueste zu trennen. Außerdem war es von ebenso großer Wichtigkeit, die für einwandfreie Resultate notwendige Ernährungsweise bei gewöhnlicher gemischter Kost, fleischfreier Ernährung oder Aufnahme größerer Fleischportionen gewissenhaft einzuhalten.

Die unter diesen Bedingungen gewonnenen Urinmengen wurden in folgender Weise untersucht. Zunächst wurde jeweils die Menge gemessen sowie das spezifische Gewicht des zu untersuchenden Harns festgestellt, ferner die Prüfung auf Eiweiß, Zucker und Aceton vorgenommen. Diese Proben sind unbedingt notwendig, um die Zuverlässigkeit der Folinschen Reaktion zu gewährleisten, denn z. B. gibt auch Aceton die Farbreaktion der Folinschen Probe. Nach Kjeldahl wurde die Gesamtstickstoffmenge ermittelt, außerdem wurde täglich die Reaktion des Urins, ob sauer oder alkalisch, geprüft. Die Bestimmungen des Kreatinins und Gesamtkreatinins führten wir nach der von Folin angegebenen Methode aus. Zur kolorimetrischen Bestimmung des Kreatinins verwandten wir das Kolorimeter nach Duboscq, wobei als Standardlösung eine $^1/_2$ Normallösung von Kaliumbichromat (24,54 g auf 1 l Wasser) diente. Bei der Bestimmung des präformierten Kreatinins wurde so vorgegangen, daß der Urin mit der vorgeschriebenen Menge Pikrinsäure und Natronlauge versetzt, und nach Eintreten der größten Farbintensität die kolorimetrische Untersuchung vorgenommen wurde. In der Regel nahmen wir 6 Ablesungen am Kolorimeter vor, aus denen das Mittel gezogen wurde. Zur Bestimmung des Gesamtkreatinins wurde der Urin in der Weise vorbehandelt, daß er mit Salzsäure versetzt, drei Stunden im Wasserbad auf einer Temperatur von 80° gehalten wurde. Anschließend wurde sofort mit Natronlauge

neutralisiert und die Untersuchung in der üblichen Weise vorgenommen. Die Bestimmungen des vorhandenen Kreatins erfolgten durch Berechnung aus der Differenz zwischen dem Wert für das präformierte und dem des Gesamtkreatinins und Multiplikation mit dem Faktor 1,27.

In der vorstehend angegebenen Weise wurden zunächst an zwei gesunden, muskelkräftigen, normal gewachsenen Versuchspersonen jugendlichen Alters in Reihenuntersuchung die normalen Ausscheidungen an Gesamtkreatinin festgestellt bei einer Normalkost, die in der Regel insgesamt am Tage 175 bis 200 g Fleisch zuführte. Aus der Tabelle 1 a und b sind die Werte für die Gesamtkreatininausscheidung ohne weiteres abzulesen. Sie betragen im Mittel für Versuchsperson G. 1750 mg, für Versuchsperson R. 1709 mg pro 24stündiger Harnmenge. Die Differenzen in der täglichen Kreatininmenge sind relativ gering, scheinen aber der Harnmenge im großen und ganzen parallel zu gehen. Es wurde auch an einer Reihe von Tagen die Gesamtstickstoffausscheidung im Harn kontrolliert und daran festgestellt, daß beide Versuchspersonen sich im Stickstoffgleichgewicht befanden. Hierbei fand sich für Versuchsperson R. ein Tagesdurchschnitt von 9,28 g, für Versuchsperson G. ein Tagesdurchschnitt von 10,91 g Gesamtstickstoffausscheidung mit dem Harn innerhalb 24 Stunden.

Tabelle 1 a. Versuchsperson R.

Datum	Menge ccm	Spez. Gew.	Gesamtkreatinin im Harn mg
6. 2.	1055	1022,5	1688
7. 2.	1070	1026,5	1669
8. 2.	850	1027,0	1598
10. 2.	1850	1030	2096
11. 2.	920	1027	1723
12. 2.	1280	1015	1650
13. 2.	1370	1022	1620
14. 2.	1510	1018	1634
		Mittelwert	1750

Tabelle 1 b. Versuchsperson G.

5. 2.	1210	1028	1851
6. 2.	1250	1027,5	1950
7. 2.	1120	1030	1747
10. 2.	1360	1027	2195
11. 2.	840	1033,5	1643
12. 2.	980	1032,5	1740
13. 2.	1030	1030	1506
14. 2.	1050	1031	1369
		Mittelwert	1709

Bei der Besprechung des Kreatin-Kreatininstoffwechsels halte ich es für angebracht, nicht nur die Gesamtwerte für die 24stündige Tagesmenge anzugeben, sondern auch diese Menge in Beziehung zum Körpergewicht zu setzen und damit den sog. Kreatininkoeffizienten zu berechnen, worunter man also die pro Kilogramm Körpergewicht innerhalb 24 Stunden ausgeschiedene Menge Kreatinin versteht. Nach unseren vorerwähnten Untersuchungsreihen beträgt der Kreatininkoeffizient für Versuchsperson R. 24,08, für Versuchsperson G. 24,61 mg. Diese Zahlen liegen wohl an sich etwas hoch, wenn man aber genügend berücksichtigt, daß es sich um recht muskulöse Menschen handelte, dürften sie doch damit etwa der Norm entsprechen. Zu bemerken ist noch, daß die pro Tag ausgeschiedene Gesamtkreatininmenge bei unseren beiden Versuchspersonen gewissen Schwankungen unterworfen war. Diese Schwankungen waren bei Versuchsperson R. recht geringfügiger Natur, lassen sich aber deutlicher feststellen bei Versuchsperson G. Wenn ich nach einer Ursache für dieses verschiedene Verhalten suche, so möchte ich es nicht für ausgeschlossen halten, daß hier die allgemeine Temperamentlage eine Erklärung bringen könnte. R. war ruhig und ausgeglichen, G. dagegen lebhaft und unruhig. Dementsprechend könnten ja hier gewisse Parallelen zwischen Kreatininausscheidung und Temperament bestehen. Immerhin ist diese eine Beobachtung keineswegs beweisend, sondern es müßte dieser Frage an einer größeren Zahl von Versuchspersonen nachgegangen werden.

Um nun den Einfluß von Fleischkost auf die Kreatininausscheidung zu prüfen, wurde im Anschluß an die erste Untersuchungsreihe mit Normalkost in einer siebentägigen Untersuchungsperiode die Fleischzufuhr mit der Nahrung allmählich erheblich gesteigert, und zwar wurden zunächst 300 g zugeführt, eine Menge, die auf 400 g und schließlich auf 600 g gesteigert wurde. Diese Mengen sind schon so hoch, daß sie für längere Zeit trotz guten Willens auch von einem gesunden Menschen kaum bewältigt werden können. In Tabelle 2 a und b sind alle Werte dieser Untersuchungsreihen angegeben für die Versuchspersonen R. und G. Neben der Gesamtmenge des Urins ist die tägliche Fleischzufuhr in Gramm, das Gesamtkreatinin und der Gesamtstickstoffgehalt des Harns zum Vergleich nebeneinandergestellt. Ganz eindeutig finden wir, entsprechend der außerordentlich gesteigerten Fleischzufuhr, einen beträchtlichen Anstieg des Gesamtkreatinins und des Gesamtstickstoffs

im Harn. Es findet sich insbesondere bei Versuchsperson R. eine gleichmäßige Zunahme der Kreatininausscheidung fast bis auf das Doppelte der Normalmenge und ebenso eine dementsprechende Steigerung der Gesamtstickstoffausscheidung, und zwar entsprechen die Steigerungen durchaus der Zulage des Fleisches mit der Nahrung, ohne ihr jedoch parallel zu gehen, da wir die Fleischzufuhr bis auf das Dreifache gesteigert hatten, die Stickstoffausscheidung und Gesamtkreatininausscheidung sich aber nur verdoppelten.

Tabelle 2a. Versuchsperson R.

Datum	Menge ccm	Spez. Gew.	Reaktion	Gesamt-Kreatinin mg	Gesamt-N im Harn g	Fleisch mit der Nahrung g
22. 2.	1950	1023	sauer	1813	12,95	370
23. 2.	1880	1024	„	2049	13,68	400
24. 2.	2050	1020	„	2521	13 77	400
25. 2	1950	1022,5	„	2476	14,05	400
26. 2.	2230	1020	„	2787	15,45	480
27. 2.	2000	1023	„	2620	15,12	500
28. 2.	2270	1022	„	3178	21,61	600

Tabelle 2b. Versuchsperson G.

22. 2.	1000	1036	sauer	1580	8,12	380
23. 2.	1970	1025	„	1821	15,99	400
24. 2.	1240	1033	„	2612	15,27	400
25. 2.	1630	1029	„	3292	18,25	400
26. 2.	1560	1030	„	3057	16,10	480
27. 2.	1590	1025	„	2442	15,12	500
28. 2.	1960	1027	„	2685	16,46	500

Bei der Versuchsperson G. konnten wir ein ganz ähnliches Verhalten feststellen, doch sind bei ihr weder die Werte für die Gesamtkreatininausscheidung noch die für die Gesamtstickstoffausscheidung so gleichmäßige, und vor allen Dingen der vermehrten Zufuhr von Fleisch entsprechende. Die Steigerung der Kreatinin- und Gesamtstickstoffausscheidung hat mit dem 25. 2. ihren Höhepunkt erreicht. Trotz weiterer Fleischzulagen sinkt von diesem Tage an der Kreatinin- und Stickstoffwert im Harn. G. muß also wohl Kreatin und Eiweiß im Körper retinieren. Vielleicht könnte man

bei G. an eine vermehrte Abgabe von Kreatinin auf anderem Wege, z. B. durch die Haut mit dem Schweiß, denken. Immerhin ist auch in diesem Fall sehr bemerkenswert, daß Kreatinin- und Stickstoffwerte einen gewissen Parallelismus erkennen lassen. Bei diesen Versuchen ist besonders hervorzuheben, daß es in beiden Fällen nicht zur Ausscheidung von Kreatin gekommen ist, auch nicht nach Steigerung der Fleischzufuhr auf das Dreifache. Jedenfalls waren die nachweisbaren Differenzen zwischen präformiertem Kreatinin und Gesamtkreatinin so gering, daß sie innerhalb der Fehlergrenze lagen und damit eine Kreatinausscheidung überhaupt nicht angenommen werden kann. Auf Grund der Ergebnisse einer Reihe von Autoren wie Folin, Klercker, Mellanby und anderer, die Fütterungsversuche mit Kreatin angestellt hatten, hätte man eigentlich annehmen sollen, daß ein Teil des mit der kreatinhaltigen Nahrung zugeführten Kreatins wieder unverändert im Harn erscheinen würde. Ich halte es für sehr beachtlich, daß ein Auftreten von Kreatin im Harn trotz solch großer Fleischzulagen zur Nahrung nicht beobachtet werden konnte. Immerhin dürfte es doch das Wahrscheinlichste sein, anzunehmen, daß ein Teil dieses Fleischkreatins in Form von Kreatinin im Harn wiedererscheint und damit zu der Steigerung der Ausscheidung an Gesamtkreatinin führt. Vielleicht wäre als Ursache dieser Steigerung an einen anderen Abbau dieses Fleischkreatins im menschlichen Organismus zu denken.

Im unmittelbaren Anschluß an diese siebentägige Periode gingen wir schroff über zu einer völlig fleischlosen Kost. Während dieser Zeit wurde vor allen Dingen Wert darauf gelegt, jede sonstige Kreatinzufuhr nach Möglichkeit auszuschalten. Es wurde deshalb nicht nur Fleisch vermieden, sondern auch jede Art von Fleischbrühe, Bouillonsuppen und Fleischextrakt wurde aus der Nahrung fortgelassen. Dagegen wurde in sehr reichlichem Maß Eiweiß in Gestalt von Eiern zugeführt. Das Ergebnis dieser zehn aufeinanderfolgenden Tage einer fortlaufend kreatinfreien Kostperiode zeigen die Tabellen 3a und b. Der besseren Uebersicht halber sind in dieser Tabelle ebenfalls nur die bereits in Tabelle 2 angeführten Werte aufgezeichnet. Am ersten Tage sind die Werte für die Kreatininausscheidung noch recht hohe, jedoch fällt übereinstimmend bei beiden Versuchspersonen der Kreatininwert am zweiten Tag schon recht erheblich ab. Er erreicht aber selbst am vierten Tag noch nicht ganz das normale Niveau. Dagegen ist die Ausscheidung

an Gesamtstickstoff am zweiten Tag schon soweit zurückgegangen, daß sie bereits dem früheren Mittelwert entspricht. Die Gesamtkreatininausscheidung bleibt trotz fleischfreier Kost etwa auf dem Normalwert stehen, bezw. bleibt sie auf einem etwas höheren

Tabelle 3a. Versuchsperson R.

Datum	Menge ccm	Spez. Gew.	Reaktion	Gesamt-Kreatinin im Harn mg	Gesamt-N im Harn g
1. 3.	2500	1015	sauer	2654	14,56
2. 3.	1740	1025	„	2275	9,74
3. 3.	2410	1015	„	1928	10,12
4. 3.	1620	1018	„	1879	9,97
5. 3.	2120	1017,5	„	1971	9,13
6. 3.	2380	1015,5	„	2094	9,32
7. 3.	1750	1019	„	2134	8,82
8. 3.	1950	1018	„	1895	10,4
9. 3.	2560	1015	„	1920	13,5
10 3.	2530	1015	„	1948	9,75

Tabelle 3b. Versuchsperson G.

1. 3.	1150	1025	sauer	2587	13,16
2. 3.	830	1035	„	2153	9,29
3. 3.	1520	1020	„	1839	10,64
4. 3.	1130	1025	„	1740	8,37
5. 3.	770	1030	„	2025	8,62
6. 3.	1550	1021	„	1767	10,41
7. 3.	1050	1031,5	„	2058	8,82
8. 3.	1570	1022	„	1821	10,46
9. 3.	1720	1019,5	„	1874	9,73
10. 3.	1830	1019	„	1793	8,96

Niveau, als sie in der früheren Versuchsperiode bei einer normalen Kost mit 200 g Fleisch pro Tag gefunden wurde. Im großen und ganzen kann man die Ausscheidung an Gesamtkreatinin aber doch, abgesehen von den ersten Tagen, als recht gleichmäßig bezeichnen. Aus diesen Versuchen ergibt sich also ganz einwandfrei, daß eine Fleischzufuhr im Rahmen der normalen Ernährung ohne deutlichen Einfluß auf die Kreatin-Kreatininausscheidung im Harn ist.

Untersuchungen über den Einfluß körperlicher Betätigung auf den Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsel.

In der Einleitung hatte ich bereits darauf hingewiesen, daß die bisher vorliegenden Untersuchungsergebnisse über den Einfluß körperlicher Arbeit auf den Kreatin-Kreatininstoffwechsel keine einheitlichen sind, und daß damit auch die Ansichten über die Kreatinausscheidung im Harn nach Muskelarbeit noch weit auseinandergehen. Auf einige dieser Untersuchungen komme ich noch einmal zurück, um sie durch meine Arbeit zu ergänzen. Verschiedene Autoren fanden bei willkürlicher Muskelarbeit und normaler Ernährung keine Zunahme von Harnkreatinin, sie glauben vielmehr, daß nur beim hungernden Menschen Muskeltätigkeit eine Vermehrung des Harnkreatinins herbeiführt. Im Tierversuch wurde dagegen nach starker Muskelarbeit und reichlicher Ernährung von Weber eine Verminderung der Kreatininausscheidung um 30% gefunden. Auch Pekelharing und Harking vermißten nach starken Marschleistungen eine Vermehrung des Harnkreatinins. Während so die Untersuchungsergebnisse über die Wirkung der Muskelarbeit auf die Kreatininausscheidung teilweise einander widersprechen, kommt Bürger unter Berücksichtigung der mit einwandfreien Methoden gemachten Erfahrungen zu dem Schluß, daß bei Untersuchungen in kurzfristigen Perioden als Folge anstrengender Muskelarbeit eine Mehrausscheidung eintritt, der in der darauffolgenden Ruhezeit eine kompensatorische Verminderung der Kreatininausscheidung im Harn folgt. Die Tagesausscheidung braucht dadurch keine Veränderung zu erfahren. Auch durch seine vergleichenden Körpermessungen in Verbindung mit der Ausscheidung von Harnkreatinin scheint nach Bürger der Zusammenhang von Skelettmuskulatur und Kreatininausscheidung im Harn erwiesen. Trotzdem körperliche Mehrleistungen nicht immer einwandfrei eine Mehrausscheidung von Kreatinin im Gefolge hatten, dürfte die Annahme, daß die Kreatininausscheidung im Harn in gewissen Beziehungen zur Skelettmuskulatur steht, erwiesen sein.

Um hierüber Klarheit zu schaffen, ist es zunächst einmal notwendig, Untersuchungen über die Kreatin-Kreatininausscheidung bei

körperlicher Ruhe und andererseits bei Bewegung anzustellen. Die einfachste Art, Untersuchungen in dieser Richtung vorzunehmen, läßt sich derart gestalten, daß man den Tagesharn in zwei Portionen getrennt untersucht, indem man einmal den während der Nachtruhe, dann den während der übrigen Zeit des Tages ausgeschiedenen Urin sammelt, und die Untersuchungsergebnisse dieser beiden getrennten Harnmengen an Hand der Zeiten der Bettruhe bezw. der restlichen Zeit zueinander in Beziehung setzt. Weitere Versuchsreihen können sich zum Ziel setzen, den Einfluß tagelanger absoluter Bettruhe auf die Kreatininausscheidung festzustellen. Es wird dann notwendig sein, die Untersuchungsergebnisse dieser Zeiten mit Bettruhe ohne jegliche körperliche Betätigung mit den Ergebnissen von Tagen normaler Lebensweise zu vergleichen. Außerdem kommen für die Untersuchungen über die Beziehungen von Muskeltätigkeit zu Kreatininausscheidung übergroße körperliche Anstrengungen in Betracht. Soweit hierüber bereits Untersuchungsergebnisse vorliegen, sind sie meist mit Methoden gewonnen, die Fehler und Mängel aufweisen, bezw. die erforderliche Genauigkeit vermissen lassen.

Für die Untersuchung des Einflusses völliger körperlicher Ruhe auf den Kreatin-Kreatininstoffwechsel ist die Zeit des Schlafes besonders geeignet, da in diesem Stadium nicht nur keine Muskelarbeit geleistet wird, sondern auch die größtmögliche Entspannung der Muskulatur gewährleistet ist, die einer erheblichen Herabsetzung des Tonus fast der gesamten Skelettmuskulatur gleichkommt. Außerdem sind die lebensnotwendigen Stoffwechselvorgänge während des Schlafes auf ein gewisses Minimum reduziert, Umstände, durch die die Wahrscheinlichkeit zu wirklich einwandfreien Resultaten zu gelangen, außerordentlich begünstigt wird. Dabei ist es allerdings von ausschlaggebender Bedeutung, daß für den quantitativen Vergleich der Kreatininausscheidung nur die Harnmengen herangezogen werden, die während des Schlafes sezerniert wurden. Diese müssen dann unter Berücksichtigung der Zeit des Schlafes und der übrigen Tagesstunden zueinander in Beziehung gesetzt werden. Wird in dieser Weise vorgegangen, so kann man unbedingt damit rechnen, die Kreatininausscheidung während des Schlafes einwandfrei zu erfassen.

Im vorliegenden Fall wurde so vorgegangen, daß die Zeit des Schlafes auf etwa 8 Stunden bemessen wurde. Diese Anordnung

hatte den Vorteil, daß sie sich der Tageseinteilung der drei Versuchspersonen am besten anpaßte und ohne Schwierigkeiten einzuhalten war. Im einzelnen wurde das Sammeln des Urins so gehandhabt, daß die Untersuchungsperiode stets einen Zeitraum von 24 Stunden umfaßte. Die Nachtportion des Harns wurde von der Portion des übrigen Tages streng geschieden. Um ganz einwandfrei eine Urinmenge zu erhalten, die ausschließlich während des Schlafes bezw. während der kurzen Zeit völliger Ruhe und Entspannung vom Körper produziert wurde, mußte unmittelbar vor dem Zubettgehen Urin gelassen werden, eine Menge, die noch der Tagesportion zugefügt wurde. Während der Dauer der Untersuchung war keine der drei Versuchspersonen genötigt, während des Schlafes Urin zu lassen. Der beim Erwachen gelassene Harn wurde besonders aufgefangen und stellte so ganz einwandfrei die Menge dar, die während des Schlafes sezerniert wurde, und die zur Gewinnung richtiger Ergebnisse für die Beziehung der Kreatin-Kreatininausscheidung zur völligen Körperruhe erforderlich war. Die so gewonnenen Tages- und Nachtmengen wurden ganz voneinander getrennt den Untersuchungen unterworfen. Es wurde jedesmal die Menge und das spezifische Gewicht einzeln festgestellt, die Reaktion geprüft und die Anhydrierung etwa vorhandenen Kreatins durch Versetzen mit Salzsäure und dreistündiges Erhitzen im Wasserbad vorgenommen. Dann wurde sofort neutralisiert und anschließend die kolorimetrische Bestimmung durchgeführt. In der Zwischenzeit, das heißt während der Anhydrierung, wurde die Gesamtstickstoffbestimmung nach Kjeldahl angestellt. Die auf diese Weise von den drei Versuchspersonen gewonnenen Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle 4 aufgezeichnet. In der Tabelle 4 sind nur die Gesamtkreatininwerte berücksichtigt bei Gleichbleiben aller übrigen Faktoren, da diese allein einen genügenden Vergleichswert besitzen. Um die Tabelle 4 übersichtlich zu gestalten, wurde so vorgegangen, daß sowohl die Tages- wie auch die Nachtportion des ausgeschiedenen Kreatinins durch Errechnung auf die pro Stunde ausgeschiedenen Werte gebracht wurde. Infolge dieser Maßnahme erscheinen allerdings die absoluten Differenzen zwischen dem Stundenwert der Tag- und Nachtausscheidung von Kreatinin verhältnismäßig klein, sind aber einwandfrei und deutlich. Auf alle Fälle wird daraus klar ersichtlich, daß die Kreatininausscheidung im Harn während des Schlafes geringer ist als die während des Tages.

Tabelle 4. Versuchsperson E.

Tag			Nacht		
Datum	Urinmenge pro Stunde ccm	Kreatinin pro Stunde mg	Datum	Urinmenge pro Stunde ccm	Kreatinin pro Stunde mg
11. 2.	45,6	73,5	11./12.	24,3	71,8
12. 2.	116,2	77,9	12./13.	32,5	70,5
13. 2.	60,0	70,7	13./14.	38,7	64,6
14. 2.	64,4	75,3	14./15.	25,0	54,2
		Versuchsperson R.			
10. 2.	90,6	98,7	10./11.	50,0	64,5
11. 2.	40,6	86,1	11./12.	33,7	55,6
12. 2.	48,7	73,1	12./13.	62,5	60,0
13. 2.	60,6	70,7	13./14.	40,0	61,0
14. 2.	67,5	67,5	14./15.	53,8	59,2
		Versuchsperson G.			
10. 2.	57,5	101,2	10. 11.	55,0	72,0
11. 2.	38,1	75,2	11./12.	28,7	53,6
12. 2.	49,3	79,5	12./13.	23,8	59,3
13. 2.	51,2	66,0	13./14.	26,2	56,1
14. 2.	53,7	63,4	14./15.	23,7	44,3

Gesamtkreatinin und Urin getrennt in die während des Schlafes und der übrigen Zeit des Tages ausgeschiedene Menge. Des besseren Vergleichs wegen sind die pro Stunde Schlaf und die pro Stunde Wachsein ausgeschiedenen Mengen errechnet und eingesetzt.

Wenn von anderen Untersuchern solche Differenzen nicht einwandfrei gefunden wurden, so kann das nur in der Versuchsanordnung liegen, sei es, daß die Urinmengen nicht einwandfrei gesammelt wurden, oder daß bei der Aufzeichnung und Errechnung die Scheidung zwischen Wachsein und Schlafenszeit nicht richtig erfaßt wurde. Als Grund für die verringerte Kreatininausscheidung während des Schlafes kommt wohl in allererster Linie die Muskelruhe in Frage, nachdem der Zusammenhang zwischen Harnkreatinin und Skelettmuskulatur sowie die nach Muskelarbeit auftretende Vermehrung der Kreatininausscheidung erwiesen zu sein scheint.

Wenn schon, wie im vorhergehenden Abschnitt gezeigt wurde, während des Schlafes, der eine immerhin nur verhältnismäßig kurze Zeitspanne der Körperruhe darstellt, eine Verminderung der Kreatin-Kreatininausscheidung im Harn eintritt, so müßte diese noch viel deutlicher in Erscheinung treten, wenn man Versuche vornimmt, bei denen sich die körperliche Ruhe über einen weit größeren Zeitraum erstreckt. Es ist weiterhin zu berücksichtigen, daß während der Zeit des Schlafes nicht mit Sicherheit die Nachwirkung der vorausgegangenen körperlichen Arbeit auf die Kreatininausscheidung auszuschließen ist, da über die Dauer dieser Nachwirkung bisher noch keine sicheren Ergebnisse vorliegen. Wenn man annimmt, daß eine gewisse Nachwirkung körperlicher Anstrengung auf die Kreatininausscheidung während der Nachtruhe vorhanden ist, dann müßte der Einfluß der Ruhe noch viel deutlicher in Erscheinung treten bei der Ausschaltung dieser störenden Momente. Dieses wäre durch eine mehrtägige Bettruhe gesunder Menschen zu erreichen. Allerdings ist dabei in Rechnung zu ziehen, daß bei gewöhnlicher Bettruhe der wache Mensch nicht in dem Maße entspannt ist wie im Schlaf, und daß sich dadurch die Verhältnisse nicht vollkommen entsprechen. Denn auch bei völliger Bettruhe wird die Versuchsperson sich häufig bewegen und der Tonus der gesamten Skelettmuskulatur wird ein viel stärkerer sein als im tiefen Schlaf. Es werden dementsprechend die zu erwartenden Ergebnisse dadurch etwas beeinträchtigt, und zwar wird sich dies darin zeigen, daß nicht so erhebliche Ausschläge in der Minderung der Kreatininausscheidung in Erscheinung treten werden, wie es bei einem tagelangen tiefen Schlaf der Fall sein würde.

Dieser Versuch wurde praktisch durchgeführt, indem zwei Versuchspersonen drei Tage lang ununterbrochen im Bett blieben. Natürlich beschäftigten sie sich tagsüber mit Lesen, schriftlichen Arbeiten u. dergl., immerhin wurde alles vermieden, was zu einer stärkeren körperlichen Betätigung geführt hätte. Um auch wirklich sicher zu gehen, daß die Voraussetzungen gewissenhaft erfüllt wurden, habe ich diese Versuche an mir und einem befreundeten Kollegen unternommen, nicht aber an Patienten, deren dauernde Ueberwachung fast unmöglich ist. Andererseits aber brachten diese Versuche noch den Vorteil, daß ihre Ergebnisse an gesunden Menschen gewonnen und Störungen durch irgendwelche Krankheiten ausgeschlossen werden

konnten. Die Ernährungsweise während dieser Tage unterschied sich nicht von der sonst üblichen Normalkost. Es wurde besonderer Wert darauf gelegt, daß die Zufuhr an kreatinhaltigen Nahrungsmitteln, also Fleisch und Fleischbrühe, im Rahmen der allgemein üblichen Kost blieb, um eine Beeinflussung der Kreatininausscheidung im Harn von dieser Seite her ganz sicher auszuschalten.

Tabelle 5 a. Versuchsperson R.

Datum	Menge ccm	Spez. Gew.	Gesamt-Kreatinin im Harn mg	N g
17. 2.	1490	1022	1951	10,88
18. 2.	1850	1017	1215	10,36
19. 2.	1150	1022	1069	7,40
[1]) 20. 2.	1600	1022	2016	9,40
[1]) 21. 2.	1930	1015	1505	9,72

Tabelle 5 b. Versuchsperson G.

17. 2.	1240	1023	1884	11,04
18. 2.	1700	1018	1326	9,80
19. 2.	1250	1023	1337	9,52
[1]) 20. 2.	1480	1026	1761	10,36
[1]) 21. 2.	1100	1026	1364	11,70

Aus der Betrachtung von Tabelle 5 a und b ergibt sich ohne weiteres, daß die Kreatininausscheidung im Harn während der Bettruhe abnimmt. Allerdings ist am ersten Tag dieser Versuchsperiode noch keine eindeutige Minderung des Harnkreatinins zu verzeichnen, wenn wir die Normalwerte zum Vergleich heranziehen. Bei beiden Versuchspersonen wird etwa die normale Tagesmenge an Gesamtkreatinin ausgeschieden. Diese beträgt bei Versuchsperson G., wie in der achttägigen Versuchsperiode festgestellt wurde, durchschnittlich 1750 mg, bei Versuchsperson R. 1709 mg. Am zweiten Tage dagegen ist bereits eine deutliche Verminderung des Harnkreatinins ersichtlich. Dieses Absinken des Harnkreatinins ist sogar als ziemlich hoch anzusprechen, da es bei R. etwa 30%, bei G. etwa 25% der Ausscheidung des Vortages ausmacht. Bei R. findet sich am dritten

[1]) außer Bett.

Versuchstag noch eine weitere Verminderung, während der Kreatinin-gehalt bei G. etwa auf derselben Höhe stehen bleibt. Von ganz besonderem Interesse sind die an den Versuchstagen gleichzeitig festgestellten Werte für die Gesamtstickstoffausscheidung, die bei beiden Versuchspersonen ein Zurückgehen erkennen lassen. Es hält sich allerdings in mäßigen Grenzen und geht dem Absinken des Kreatinins durchaus nicht parallel. Schon am ersten Tage, nachdem die Versuchspersonen das Bett verlassen hatten, tritt eine starke Vermehrung des Harnkreatinins ein. Diese Ausscheidung ist sogar so hoch, daß nicht nur der bei früheren Untersuchungen gefundene Normalwert für die ausgeschiedene Kreatininmenge erreicht wird, sondern daß bei beiden Versuchspersonen diese durchschnittliche Kreatininausscheidung erheblich übertroffen wird. Wenn man einen Grund für diese immerhin auffallende Erscheinung sucht, so wäre vielleicht folgendes in Erwägung zu ziehen. Durch die lange Bettruhe waren die Muskeln sozusagen jeder Tätigkeit entwöhnt. Infolgedessen arbeiteten sie zunächst nach dem Aufstehen mit einem größeren Energieverbrauch als gewöhnlich und setzten dabei auch mehr Muskelkreatin um, das schließlich im Harn ausgeschieden wurde. Einen vermehrten Eiweißzerfall als Ursache dieser Steigerung der Kreatininausscheidung läßt die Gesamtmenge des im Harn ausgeschiedenen Stickstoffs nicht vermuten. Das ergibt sich ohne weiteres aus den Werten für den Gesamtstickstoff, die im Harn an diesen Tagen gefunden wurden. Bei R. können wir nämlich nur ein geringes Ansteigen dieses Wertes nach dem Aufstehen beobachten, nachdem am dritten Tage der Bettruhe sich ein eindeutiger Abfall des Gesamtstickstoffs im Harn bemerkbar gemacht hatte. Bei G. dagegen war das Absinken des Gesamtstickstoffwertes nur unbeträchtlich und bereits am zweiten Tage nach dem Verlassen des Bettes hatte er seine alte, normale Höhe wieder erreicht.

Um den Einfluß einer über das gewöhnliche Maß hinausgehenden körperlichen Anstrengung auf die Ausscheidung von Kreatinin im Harn zu prüfen, wurde eine weitere Versuchsreihe angeschlossen. Wie bereits oben erwähnt, hatte Schulz in Untersuchungen von Portionen des Harns gefunden, daß nach Zeiten erhöhter Körperarbeit im Gegensatz zu solchen der Ruhe eine Zunahme von Harnkreatinin zu verzeichnen ist, während früher ein eindeutiger Einfluß von Körperarbeit auf die Kreatininausscheidung nicht nachgewiesen werden konnte. Ferner hatte er festgestellt, daß in den auf die

Arbeit folgenden Ruheperioden eine Verminderung über das gewöhnliche Maß hinaus eintritt, die die Mehrausscheidung kompensiert und die Tagesausscheidung an Harnkreatinin nicht über den Durchschnitt hinausgehen läßt, sondern sie sogar teilweise überkompensiert, d. h. die gesamte 24 Stundenmenge niedriger werden läßt.

Zur Nachprüfung, ob tatsächlich eine erhebliche Mehrausscheidung an Kreatinin nach stärkerer körperlicher Anstrengung erfolgt, wurde nachstehend geschilderter Selbstversuch unternommen. Zur Erzielung einer möglichst großen und alle Muskelgruppen umfassenden Betätigung wählte ich das Schwimmen. Ich suchte, nachdem vorher Harn gelassen war, das Schwimmbad auf und schwamm ununterbrochen eine gute halbe Stunde so angestrengt, daß ich danach ziemlich erschöpft war. Nach der Rückkehr wurde wieder Harn gelassen. Da der Besuch des Schwimmbades gerade eine Stunde dauerte, entsprach die Urinportion nach dem Schwimmen genau der in einer Stunde sezernierten Menge. Auf diese Weise war es möglich, die während der Anstrengung vom Körper ausgeschiedene Menge in Beziehung zu der Gesamttagesmenge zu setzen. Das Ergebnis dieser Untersuchungen veranschaulicht nachstehende Tabelle 6.

Tabelle 6.

	Menge ccm	Spez. Gew.	Präf Kreatinin mg	Gesamt-Kreatinin mg
		19. März		
Harn nach 1 Stunde Schwimmen	70	–	152	155
Uebrige Tagesmenge	1310	1028	2397	2400
Gesamt-Tagesausscheidung . .	1380	–	2549	2555
Stundenwert nach Schwimmen	–	–	152	155
Stundenwert der Tagesmenge	–	–	106,2	106,5
		20. März		
Harn nach 1 Stunde Schwimmen	140	–	149	149
Uebrige Tagesmenge	1830	1024	2287	2318
Gesamt-Tagesausscheidung . .	1970	–	2436	2467
Stundenwert nach Schwimmen	–	–	149	149
Stundenwert der Tagesmenge	–	–	101,5	102,5

Aus dieser Tabelle, in der die Werte des Gesamtkreatinins auf die Ausscheidung pro Stunde zurückgerechnet wurden, geht einwandfrei hervor, daß das Harnkreatinin nach großen körperlichen Anstrengungen erheblich vermehrt ist. Die Zunahme beträgt an beiden Versuchstagen während der Körperanstrengung etwa 50% über den Stundendurchschnitt. Zu einer Ausscheidung von Kreatin ist es an beiden Tagen nicht gekommen weder nach der körperlichen Anstrengung noch in der übrigen Zeit. Die gefundenen Differenzen zwischen präformiertem und Gesamtkreatinin sind so geringe, daß sie vernachlässigt werden können, da sie in die Fehlergrenze fallen. Besondere Beachtung verdient aber die Gesamttagesausscheidung. Sie beträgt das eine Mal 2555, am zweiten Tag 2467 mg und liegt damit weit über dem in den langen früheren Untersuchungsreihen gefundenen mittleren Normalwert. Ich konnte somit die Beobachtung von Schulz nicht bestätigen, daß eine besonders starke körperliche Anstrengung zwar zunächst als direkte Wirkung eine Steigerung der Harnkreatininausscheidung zur Folge hat, ihr aber eine erhebliche Verminderung nachfolgt, sodaß die Gesamttagesmenge oft niedriger als normal ist. Bei mir selbst besteht einwandfrei an diesen beiden aufeinanderfolgenden Tagen auch eine Steigerung der Gesamttagesausscheidung. Wahrscheinlich bestehen hier im Modus der Wirkungsweise körperlicher Leistungen auf den Kreatininstoffwechsel bedeutsame individuelle Unterschiede quantitativer Art.

Diese Versuchsergebnisse machten es notwendig, den Zusammenhang zwischen Kreatininausscheidung und körperlicher Leistung genauer zu erforschen. Zunächst einmal war es notwendig, noch einen weiteren gesunden Menschen zu den Versuchen heranzuziehen und ferner die Kreatininausscheidung über die Zeitspanne eines Tages hin fortlaufend zu prüfen. Der Kollege, der die schon vorerwähnten Untersuchungen mit mir ausgeführt hatte, beteiligte sich freundlicher Weise auch diesmal wieder, was den großen Vorteil hatte, daß die Normalwerte der Kreatininausscheidung für ihn bekannt waren. Es mußte also unsere Aufgabe sein, den Einfluß einer körperlichen Leistung auf die Kreatininausscheidung eines Tages durch Untersuchung von Einzelportionen möglichst kurvenmäßig darzustellen. Als körperliche Leistung wurde für den Vormittag wieder das Schwimmen gewählt in ganz der gleichen Versuchsanordnung wie früher, sodaß exakt der Stundenwert für das ausgeschiedene Kreatinin resultierte. Für den Nachmittag wählten wir als weitere Leistung einen zweistündigen Fußmarsch

von 12 km mit Ueberwindung einer Steigung von 150 m. Im übrigen wurde, abgesehen von der Nachtmenge und der Schwimmstunde, der Harn in zweistündigen Portionen gesammelt und untersucht. Alle Ergebnisse dieses Versuchs sind in Tabelle 7 a und b wiedergegeben.

Tabelle 7 a. Versuchsperson R.

Zeit	Menge ccm	Präf. Kreatinin mg	Gesamt-Kreatinin mg	Stunden-Durchschnitt mg
8–10	45	204	204	102
[1]) 10–11	45	198	198	198
11–13	88	193	198	99
13–15	80	205	205	102
[2]) 15–17	235	285	286	143
17–19	195	242	242	121
19–24	620	595	595	119
24–8	288	705	705	88
Gesamttagesausscheidung . .			2633	
Stundendurchschnitt			109	

Tabelle 7 b. Versuchsperson G.

8–10	30	149	149	74
[1]) 10–11	65	208	211	211
11–13	35	157	155	77
13–15	115	177	180	90
[2]) 15–17	220	247	253	126
17–19	255	189	193	96
19–24	560	462	464	116
24–8	320	657	665	83
Gesamttagesausscheidung . .			2270	
Stundendurchschnitt			94	

Wie zunächst aus Tabelle 7 a ersichtlich ist, ergab sich für Versuchsperson R. während der Zeit des Schwimmens eine Steigerung der Kreatininausscheidung im Harn, die noch größer ist als die früher gefundene, da sie nicht ganz das Doppelte des Tagesdurchschnitts beträgt. In der darauffolgenden Periode gewöhnlicher körper-

[1]) Schwimmen.
[2]) Fußmarsch.

licher Betätigung zeigt sich ein Sinken der Kreatininausscheidung, die hinter dem Tagesdurchschnitt zurückbleibt und diesen auch in der nachfolgenden zweistündigen Ruheperiode nicht wieder erreicht. In der nun folgenden Periode des Fußmarsches zeigt die Tabelle wiederum ein Ansteigen der Kreatininausscheidung, die nach weiteren zwei Stunden noch über dem Tagesdurchschnitt liegt und ihn nach weiteren fünf Stunden noch nicht wieder erreicht hat. In der zuletzt aufgezeichneten Periode des Schlafes ist die Kreatininausscheidung um etwa 20% unter den Tagesdurchschnitt gesunken. Bei Versuchsperson G. ist ein ähnliches Verhalten zu konstatieren. Bei ihr ist die Steigerung während der Periode des Schwimmens noch etwas höher gegenüber dem Tagesdurchschnitt als bei Versuchsperson R. Es findet sich sodann in der Ruheperiode ein Absinken der Kreatininausscheidung, mit dem Fußmarsch erfolgt ein nochmaliger Anstieg, an den sich eine allmähliche Abnahme während der Nachtzeit anschließt. Auch bei G. liegt diese Verminderung der Kreatininausscheidung nach dem Schwimmen und auch während der Nacht unter dem Tagesdurchschnitt. Sie ist jedoch in allen Fällen bei beiden Versuchspersonen zu gering, um die Steigerung durch die körperliche Anstrengung zu kompensieren. Die Gesamttagesausscheidung an Kreatinin wird damit eine viel höhere, sie erreicht bei R. etwa die gleichen Werte, wie sie bereits an den beiden aufeinanderfolgenden Tagen mit einstündigem Schwimmen gefunden wurden. Damit ergibt sich ein gewisser Widerspruch zu den Versuchsergebnissen von Schulz, für den im Augenblick eine Erklärung noch nicht gegeben werden kann.

Besprechung der Untersuchungsergebnisse.

Die oben wiedergegebenen Werte, die den Einfluß der Ernährung auf die Kreatininausscheidung mit dem Harn erkennen lassen, haben einige interessante Ergebnisse gezeitigt. Eine Beeinflussung der Menge des ausgeschiedenen Kreatinins durch die tägliche Kost findet danach im allgemeinen nicht statt, vorausgesetzt, daß Fleisch nur in einer täglichen Menge von 200 g gereicht wird. Dagegen üben Fleischzulagen, die über das gewöhnliche Maß hinausgehen, einen Einfluß in der Weise aus, daß eine vermehrte Kreatininausscheidung zustande kommt. Daraus geht mit großer Wahrscheinlichkeit

hervor, daß das mit dem Fleisch dem Körper zugeführte Kreatin vom Organismus zu Kreatinin abgebaut und als solches im Harn wieder ausgeschieden wird. Das mit dem Fleisch zugeführte Kreatin wurde in keinem Falle im Harn wiedergefunden, selbst nicht nach einer Steigerung der Fleischzufuhr auf das Dreifache der Normalmenge. Diese Tatsache wird gestützt durch das gleichsinnige Verhalten der Gesamtstickstoffausscheidung mit dem Harn, die ja in dem gleichen Maße ansteigt wie das Kreatinin, und deren Zunahme, abgesehen von der spezifisch dynamischen ‹stoffwechselsteigernden› Wirkung allein auf den Abbau des mit der Nahrung zugeführten Fleischeiweißes zu beziehen ist. Es besteht demnach wohl der schon von F o l i n angenommene exogene Kreatininstoffwechsel, doch haben unsere Untersuchungen für diesen exogenen Stickstoffstoffwechsel einige Besonderheiten feststellen können. Fleischnahrung, die dem Körper im Rahmen des üblichen Kostmaßes zugeführt wird, hat keinen eindeutigen Einfluß auf die Kreatininausscheidung im Harn, keinesfalls wird die Kreatininmenge dadurch vermehrt. Im allgemeinen kann man wohl annehmen, daß bei normaler Lebensweise dem Körper etwa täglich 200 g Fleisch zugeführt werden. Das darin enthaltene Kreatin, dessen Menge 0,6 bis 1,0 g betragen dürfte, wird im Harn nicht wieder ausgeschieden, es muß also vom Organismus abgebaut werden. T w o r t und M e l l a n b y haben gezeigt, daß Kreatin von gewissen Darmbakterien aufgespalten wird. Wir sind deshalb zu der Annahme berechtigt, daß bei peroraler Fleischzufuhr dieser Abbau des Kreatins ein vollkommener ist, solange nur mäßige Mengen Fleisch mit der Nahrung zugeführt werden, und daß infolgedessen eine Vermehrung des Harnkreatinins dann nicht stattfinden kann. Erst dann, wenn die durch die Darmbakterien abbaufähige Menge von Kreatin überschritten wird, und damit vielleicht der Abbau im Darm kein vollkommener mehr ist, gelangt das Kreatin in den Blutkreislauf und wird als Kreatinin durch die Nieren aus dem Körper eliminiert. Man könnte also annehmen, daß der menschliche Organismus eine gewisse Kreatintoleranz besitzt. Das mit der üblichen Kost zugeführte Kreatin wird toleriert, d. h. völlig abgebaut. Nur dann, wenn die Fleischzufuhr und damit die Zufuhr von Kreatin über die Norm gesteigert wird, kann dies Kreatin vom Organismus nicht mehr völlig bewältigt werden, die Toleranzgrenze wird überschritten.

Eine etwas auffallende Beobachtung machten wir in der im

unmittelbaren Anschluß an die Fleischbelastung folgenden fleischfreien Periode. Die Kreatininausscheidung sank ab, erreichte aber nicht ganz das Niveau des Normalwertes bei gemischter Kost. Eine Erklärung für diese etwas höheren Werte der Kreatininausscheidung in der fleischlosen Periode kann ich nicht mit Bestimmtheit geben. Es wäre immerhin möglich, daß der menschliche Organismus längere Zeit dazu braucht, um die Kreatininmengen aus dem Körper restlos zu beseitigen, die ihm vorher in so überreichlichem Maße zugeführt wurden. Jedenfalls dürften die Untersuchungsergebnisse dieser fleischfreien Periode zur Genüge beweisen, daß eine Vermehrung des Harnkreatinins durch die gewohnte Fleischnahrung sicher nicht bedingt wird.

Unsere Bestimmungen der Kreatininausscheidung während des Schlafes oder während einer mehrtägigen Bettruhe haben einwandfrei zu dem Ergebnis geführt, daß für die Kreatin-Kreatininausscheidung im Harn die Muskelarbeit von ausschlaggebender Bedeutung ist. Es kann nämlich nicht angenommen werden, daß hier etwa ein Zusammenhang zwischen der Menge des ausgeschiedenen Kreatinins und der Größe des gesamten Stickstoffstoffwechsels vorliegt, denn die Nahrungsaufnahme war etwa die gleiche wie an den vorangegangenen Tagen, und die Stickstoffausscheidung ließ keine wesentlichen Abweichungen von der unserer Normalperiode erkennen. Diese Beobachtung führt zwingenderweise zu dem Schluß, daß die verminderte Muskeltätigkeit die Ursache der geringeren Kreatininausscheidung sein muß. Es ist nicht von der Hand zu weisen, daß dieser Befund eine Stütze für die Ansicht von van Hoogenhuyze und Verploegh bildet, daß nämlich der Kreatin-Kreatininstoffwechsel vor allen Dingen im Zusammenhang mit dem Muskeltonus steht. Denn gerade im Schlaf, aber auch bei völliger Bettruhe, wobei es doch stets zu einer Herabsetzung des Tonus der Skelettmuskulatur kommt, fanden wir die niedrigen Kreatininwerte.

Ich erwähnte schon, daß die Ergebnisse unserer „Arbeitsversuche" in einem gewissen Gegensatz zu den bisher geltenden Ansichten stehen. Die Steigerung der Kreatininausscheidung während oder unmittelbar nach einer körperlichen Leistung haben wir allerdings bestätigen können, aber nicht ein derartig kompensatorisches Absinken des Kreatininwertes, daß dadurch die Gesamttagesausscheidung niedriger oder zum mindesten wieder normal wurde. Wohl sahen wir auch im Anschluß an die Steigerung infolge körperlicher Leistung

ein Zurückgehen des Kreatininwertes, doch blieb bei allen angestellten „Arbeitsversuchen" die Gesamttagesausscheidung um etwa 40% gesteigert. Diese Feststellung würde sich ja in zwangloser Weise in die jetzt allgemein geltende Anschauung des engen Zusammenhangs zwischen Kreatininausscheidung und Muskelarbeit einpassen, doch möchte ich noch einmal betonen, daß ich dies Ergebnis nur an zwei Versuchspersonen feststellen konnte und ich daher keineswegs behaupten möchte, daß es Allgemeingeltung besitzt.

Abgesehen von den Ernährungsversuchen haben alle hier angestellten Studien über die Kreatininausscheidung immer wieder auf den engen Zusammenhang dieses Stoffes mit der Muskulatur hingewiesen. Das haben unsere Prüfungen am gesunden Menschen wohl einwandfrei gezeigt. Wenn auch in anderen Organen des menschlichen Organismus Kreatin vorkommt, so wissen wir doch auf Grund der neueren Untersuchungen von Eggelton, Fiske, Subbarow u. a., welche außerordentliche Bedeutung das Kreatinin in Verbindung mit Phosphorsäure für die Muskelarbeit hat. Die eigenen Untersuchungen sind zwar nicht geeignet, uns über den chemischen Ablauf der Phosphagenspaltung in der Muskulatur irgendwelche Aufklärung zu geben, sondern haben nur die gestellte Aufgabe erfüllt, uns über die Abhängigkeitsverhältnisse der Kreatininausscheidung des gesunden Menschen von den normalen Lebensbedingungen zu orientieren.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Schwenkenbecher für die gütige Ueberlassung des Themas, sowie Herrn Oberarzt Dr. Eimer für die überaus liebenswürdige Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit bestens zu danken.

Literatur.

Benedict u. Osterberg: J. of biol. Chem. 1923.[1])

Brown u. Catchart: Biochemic. J. 1909.[1])

Bürger: Z. exper. Med. 1919, Bd. 9 S. 262 ⟨I⟩.

„ 1919, Bd. 9 S. 361 ⟨II⟩.

„ 1921, Bd. 12 S. 1 ⟨III⟩.

„ Klin. Wochenschr. 1923 Nr. 1 S. 33.

„ „ „ 1923 Nr. 2 S. 87.

„ Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 34. Kongr. Wiesbaden 1922.

Bürger u. Machwitz: Arch. f. exper. Path. und Pharm. 1913, Bd. 74 S. 222.

Campbell u. Webster: Biochemic. J. 1921.[1])

Dusser de Barenne u. Cohen Tervaert: Pflügers Arch. 1923, Bd. 195 S. 370.

Folin: Amer. J. Physiol. 1905.[1])

Folin u. Denis: J. of biol. Chem. 1912.[1])

Freund: Leitfaden der kolorimetrischen Methoden. Wetzlar 1928.

Hahn u. Barkan: Z. Biol. 1922, Bd. 76 S. 247.

Hammarsten: Lehrbuch der physiologischen Chemie. München-Wiesbaden 1922.

van Hoogenhuyze u. Verploegh: Hoppe Seylers Z. 1902, Bd. 46 S. 415.

1905, Bd. 59 S. 101.

Jansma: Z. Biol. 1914, Bd. 65 S. 376.

Kahn: Pflügers Arch. 1919, Bd. 177 S. 294.

Klercker: Biochem. Z. 1907, Bd. 3 S. 45.

Krauss: Dtsch. Arch. klin. Med. 1926, Bd. 150 S. 13.

Kure, Maeda u. Toyama: Z. exper. Med. 1922, Bd. 76 S. 176.

Lichtwitz: Klin. Chem. Berlin 1918.

Lieben u. Lászlo: Biochem. Z. 1926, Bd. 176 S. 403.

Mellanby: J. of Physiol. 1908.[1])

Mitsuda u. Ugeno: J. of Physiol. 1923.[1])
Neuwitz: J. of biol. Chem. 1917.[1])
Palladin: Biochem. Z. 1922, Bd. 133 S. 89.
Palmer, Means u. Gamble: J. of biol. Chem. 1914.[1])
Pekelharing u. Harking: Hoppe Seylers Z. 1911, Bd. 75 S. 207.
Pekelharing u. van Hoogenhuyze: Hoppe Seylers Z. 1910, Bd. 64 S. 262.
Pincussen: Mikromethodik. Leipzig 1921.
Powis u. Raper: Biochemic J. 1916.[1])
Riesser: Arch. exper. Path. 1925, Bd. 143 S. 59.
Riesser u. Hamann: Hoppe Seylers Z. 1922, Bd. 120 S. 189.
Rose: J. of biol. Chem. 1912.[1])
Schenk: Arch. f. exper. Pharm. u. Path. 1922, Bd. 95 S. 45.
Schenk: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 34. Kongr. Wiesbaden 1922.
Schönfeld: Pflügers Arch. 1921, Bd. 191 S. 211.
Shaffer: Amer. J. Physiol. 1908.
" " " " 1908/9.
Schulz: Pflügers Arch. 1921, Bd. 186 S. 126.
Spiegel u. Löw: Biochem. Z. 1923, Bd. 135 S. 122.
Weber: Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 58 S. 93.

[1]) Zitiert bei Neubauer, Intermediärer Stoffwechsel, im „Handbuch der normalen und path. Histologie", Berlin 1928.

Lebenslauf.

Am 15. Mai 1897 wurde ich, Theodor Friedrich Wilhelm Roßbach in Abterode, Kr. Eschwege, als Sohn des damaligen Amtsrichters Theodor Roßbach geboren. Ich bin preußischer Staatsangehörigkeit und evangelischer Konfession. Von meinem sechsten Lebensjahr an besuchte ich die Bürgerschule und später das Gymnasium zu Hersfeld, das ich am 7. August 1914 mit dem Zeugnis der Notreife verließ. Vom 11. August 1914 an stand ich im Heeresdienst und wurde im Frühjahr 1920 als Oberleutnant a. D. verabschiedet. Anschließend war ich bis zum Jahre 1926 in verschiedenen Betrieben kaufmännisch tätig. Im W. S. 1926/27 begann ich das Studium der Zahnheilkunde und legte nach Beendigung des W. S. 1927/28 in Marburg die zahnärztliche Vorprüfung ab. Das erste klinische Semester studierte ich in Leipzig und kehrte für den Rest meiner Studienzeit an die Universität Marburg zurück. Hier bestand ich im Herbst 1929 die zahnärztliche Prüfung. In der folgenden Zeit widmete ich mich der vorstehenden Arbeit.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Marburg: Arndt, v. Auwers, Böminghaus, Bonhoff, Burckhardt, Dittler, Eimer, Göppert, Grüneisen, Gürber, Nauck, Ruete, Seidel, Versé.

in Leipzig: Hille, Pfaff, Römer, Rosenthal.